

간이식 후 골밀도 변화 양상 및 치료 효과

서울대학교병원 외과

정지웅 · 김혜영 · 박민수 · 최영록 · 홍 근 · 전영민 · 이남준 · 이광웅 · 서경석

The Characteristics and Treatment of Bone Loss after Liver Transplant

Ji-Woong Jung, M.D., Hyeyoung Kim, M.D., Min-Su Park, M.D., Young-Rok Choi, M.D., Geun Hong, M.D., Young Min Jeon, M.D., Nam-Joon Yi, M.D., Kwang-Woong Lee, M.D. and Kyung-Suk Suh, M.D.

Department of Surgery, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Bone loss after liver transplant (LT) is a long-term problem associated with an increased morbidity due to pathologic fractures. We reviewed our management of post-LT bone loss.

Methods: We collected retrospective data from 82 adult LT recipients between January 2006 and December 2009 who had preoperative and postoperative (12 to 24 months) bone mineral density (BMD) data measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA). BMD was decreased in 52 out of 82 patients before LT. These patients were managed with calcium plus alendronate, calcium only, or no treatment. We compared the efficacy of these three modalities and the factors influencing BMD changes and investigated the incidence of pathologic fractures.

Results: In decreased BMD patients (n=52), the postoperative spinal BMD was increased with all three treatment modalities. A more significant increase was found with ALN treatment (+0.103) compared to NO treatment (+0.029) (P -value: 0.016). However, femoral BMD decreased despite ALN treatment. Alendronate use was a significant factor for post-LT spinal BMD improvement in the univariate and multivariate analysis. There were significant newly-developed pathologic fractures after LT especially in osteoporotic patients (28%).

Conclusions: Weekly alendronate with daily calcium may be helpful for the spinal bone mineral protection in preoperative patients with decreased BMD.

Key Words: Liver transplantation, Osteoporosis, Bone density, Bone fractures, Alendronate

중심 단어: 간이식, 골다공증, 골밀도, 골절, 알렌드로네이트

서 론

간이식은 지난 이십여년 간 그 성적 및 생존율이 꾸준히 좋아지면서 말기 간부전 환자에서 고려해야 할 주요 치료법의 하나로 인정받고 있다. 간이식 후 장기 생존하는 환자들이 증가함에 따라 장기적 합병증으로 인한 삶

의 질과 관련한 문제들이 점차 중요해지고 있다. 간이식 후 발생하는 골다공증은 이러한 장기적 합병증의 하나로써 병적 골절의 발생률을 증가시켜 간이식 환자들에서 유병률 및 재정적 부담을 가중시키는 주요 원인 중의 하나이다.

일반적으로 간이식 후에는 장기적 스테로이드 사용 및 면역억제제 사용으로 골밀도가 감소하며 기저 간질환 자체나 비타민 D 대사장애, 영양결핍 등 다른 특성들도 이에 영향을 주는 것으로 알려져 있다(1-3). 간이식 후 골밀도 감소는 보통 1년간 지속되다가 이후에는 느린 속도로 차츰 회복되기 시작하는 것으로 알려져 있으며 골밀도가 가장 빠른 속도로 감소하는 시기는 간이식 후 6개월에서 12개월 사이이다(3). 간이식 후 병적 골절의 발생률은 25~35%로 알려져 있으며 대부분 이식 후 12개월 이내에 발생한다(3,4).

책임저자 : 서경석, 서울시 종로구 대학로 101
서울대학교병원 외과, 110-744
Tel: 02-2072-2817, Fax: 02-2072-2715
E-mail: kssuh2000@gmail.com

접수일 : 2011년 9월 9일, 심사일 : 2011년 11월 4일
게재승인일 : 2011년 11월 28일

본 논문은 2011년 4월 2일 제34회 한국간담체외과학회 학술대회에 초록이 발표되었음.

이러한 간이식 후 골밀도 감소를 예방하기 위한 목적으로 칼슘 및 비타민 D 제제, 골흡수억제제인 비스포스포네이트 제제 등을 사용한 보고들이 있으며 이중 비스포스포네이트 제제가 가장 효과적으로 골밀도 감소를 억제하는 것으로 알려져 있으나(4), 국내에서는 아직 간이식 후 골밀도 감소 치료와 관련한 연구가 없는 실정이다. 본 연구는 간이식 후 골다공증으로 인한 병적 골절 발생률과 간이식 후 골밀도 감소에 대한 치료 경험 및 그 성적을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

2006년 1월부터 2009년 12월까지 서울대학교 병원에 서 간이식을 받은 총 313명의 성인환자 중 간이식 전과 간이식 후 1년과 2년 사이에 골밀도를 평가하기 위하여 Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)를 시행한 환자는 82명이었다. 총 82명의 환자들을 대상으로 후향적 의무기록 검토를 통해 자료를 수집하였다(IRB No. H-1107-071-369).

총 82명의 환자에서 평균 연령은 52세였으며 59명(72%)이 남자, 23명(28%)이 여자였고 이 중 17명이 폐경 후 여성이었다. 전체 환자의 평균 체질량지수(BMI)는 23.2였다. 간이식의 원인 질환으로는 바이러스성 간염 및 간세포암이 73.2%로 가장 많았으며 알코올성 간질환이 15.9%로 두번째로 흔한 원인을 차지하고 있었다. 이식 전 간질환의 정도는 CTP (Child-Turcotte-Pugh) class를 통해 평가하였으며 Class A 14.6%, B 37.8%, C 47.6%였으며 간이식 전 간질환의 유병기간은 평균 10.2년이었다.

골밀도의 측정은 WHO의 골다공증 진단기준에 따라 DXA를 이용하였다. DXA 검사를 통해 골밀도(g/cm^2)를 측정할 수 있으며 젊은 성인의 골밀도와 비교하여 통계적 수치인 T-score로 변환된다. 요추부, 대퇴골 전체, 대퇴골 경부 중 골밀도가 가장 낮은 부분을 기준으로 진단하게 되며 보통 요추부의 골밀도가 진단에 이용된다. T-score가 -2.5 이하인 경우 골다공증, T-score가 -2.5 와 -1.0 사이인 경우 골감소증으로 진단한다.

골다공증에서 약물 치료는 대퇴골 혹은 척추 골절이 있거나 WHO 진단기준에 따른 골다공증(T-score < -2.5)인 경우, 골감소증만 있더라도 과거의 골절력이 있거나 골절 위험을 증가시키는 이차적 원인 질환이 동반된 경우 고려하게 되며 국내의 보험기준은 T-score -1.0 이하에서 칼슘 및 비타민 D제제, 여성의 경우 호르몬제제의 사용이 인정되며 T-score -3.0 이하에서 비스포스포네이트

Table 1. Patient grouping by preoperative BMD

	ALN	CAL	NOT	Total
Normal (T-score ≥ -1.0)	0 (0.0%)	9 (30.0%)	21 (70.0%)	30
Osteopenia ($-2.5 < \text{T-score} < -1.0$)	2 (7.4%)	19 (70.4%)	6 (22.2%)	27
Osteoporosis (T-score ≤ -2.5)	15 (60.0%)	8 (32.0%)	2 (8.0%)	25
Total	17	36	29	82

Abbreviations: ALN, alendronate treatment; CAL, calcium treatment; NOT, no treatment.

제제를 사용할 수 있다.

간이식 후 골감소증에 대한 치료 선정은 이와 같은 골다공증의 치료 원칙에 준하였다.

환자들이 받은 약물치료는 간이식 후 골감소증과 관련한 치료를 받지 않은 경우(NO treatment), 경구용 칼슘 및 비타민 D 제제만 간이식 후 1년간 복용한 경우(CAL treatment), 그리고 경구용 칼슘 및 비타민 D 제제와 비스포스포네이트 제제(alendronate)를 모두 1년간 복용한 경우(ALN treatment)로 나눌 수 있었다(Table 1).

간이식 전 시행한 골밀도 검사 결과가 좋지 않은 환자일수록 이식 후 보다 적극적인 치료를 시행하였다. 간이식 전 정상 골밀도의 환자 중에서는 이식 후 약물치료를 받은 환자는 9명(30%)에 불과하였으며 비스포스포네이트 제제를 사용한 환자는 전혀 없었다. 따라서 약물치료의 효과 비교는 비정상 골밀도군(골다공증 및 골감소증) 내로 한정하였다.

간이식 전 골밀도가 정상인 환자들과 골밀도가 낮은 환자들(골다공증 및 골감소증) 간에 나이나 성별, 폐경여부, 이식 전 체질량지수, 원인 질환, 유병기간에 있어서 유의한 차이는 보이지 않았다. 이식 전 골밀도가 낮은 환자들에서 정상 골밀도의 환자들에 비해서 Child-Turcotte-Pugh class가 높은 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 아니었다($P=0.056$) (Table 2).

치료 방법에 따른 효과는 간이식 후 골밀도 감소의 정도로 비교하였으며 T-score가 아닌 골밀도의 절대 수치(g/cm^2)의 변화량을 기준으로 하였다. 병적 골절은 골다공증 등의 골질환으로 인해 비교적 적은 충격이나 스트레세에도 골절이 발생하는 것을 말하며 본 연구에서는 간이식 후 새로이 발생한 요통 등의 임상적 증상이 있을 때 척추 엑스선(spine simple X-ray)이나 척추 MRI를 통하여 진단되었다. 간이식 후 면역억제제는 95.1%의 환자에서 tacrolimus를 사용하였으며 거부반응 등의 이유로 1년 이상 스테로이드를 사용한 환자는 82명 중 13명

Table 2. Pre-transplant characteristics

		Total (n=82)	Decreased BMD group (n=52)	Normal BMD group (n=30)	P-value
Gender	Male	59 (72.0%)	36 (69.2%)	23 (76.7%)	.611
	Female	23 (28.0%)	9 (52.9%)	6 (20.7%)	
Age (years)		52.7±7.7	53.7±7.1	51.1±8.5	.145
Menopausal women		17/82 (20.7%)	13/52 (25.0%)	4/30 (13.8%)	.193
Body mass index (kg/m ²)		23.2±3.5	23.3±3.5	22.9±3.5	.648
Etiology	Viral cirrhosis with/without HCC	60 (73.2%)	38 (73.1%)	22 (73.3%)	.446
	Cholestatic diseases	1 (1.2%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	
	Alcohol	13 (15.9%)	10 (19.2%)	3 (10.0%)	
	Others	8 (9.8%)	3 (5.8%)	5 (16.7%)	
CTP class	A	12 (14.6%)	4 (7.7%)	8 (26.7%)	.056
	B	31 (37.8%)	20 (38.5%)	11 (36.7%)	
	C	39 (47.6%)	28 (53.8%)	11 (36.7%)	
Liver disease duration (year)		10.2±7.9	10.9±7.9	9.2±7.9	.352

Abbreviation: CTP, Child-Turcotte-Pugh.

Table 3. Post-transplant characteristics

		Total (n=82)	Decreased BMD group (n=52)	Normal BMD group (n=30)	P-value
Steroid use >1 year		13/82 (15.9%)	10/52 (19.2%)	3/30 (10.0%)	.356
Alcohol		3/82 (3.7%)	3/52 (5.8%)	0/30 (0.0%)	.295
Smoking		3/82 (3.7%)	2/52 (3.8%)	1/30 (3.3%)	.905
Immunosuppressive drug	Tacrolimus	78 (95.1%)	49 (94.2%)	29 (96.7%)	.622
	Cyclosporine	4 (4.9%)	3 (5.8%)	1 (3.3%)	
Follow up DXA time (months)		14.8±4.3	14.4±4.5	15.5±4.1	.306

(15.9%)이었다. 골다공증의 위험인자로 알려져 있는 음주나 흡연을 간이식 후에도 지속하는 환자가 각각 3명 (3.7%)씩 있었다(Table 3).

결 과

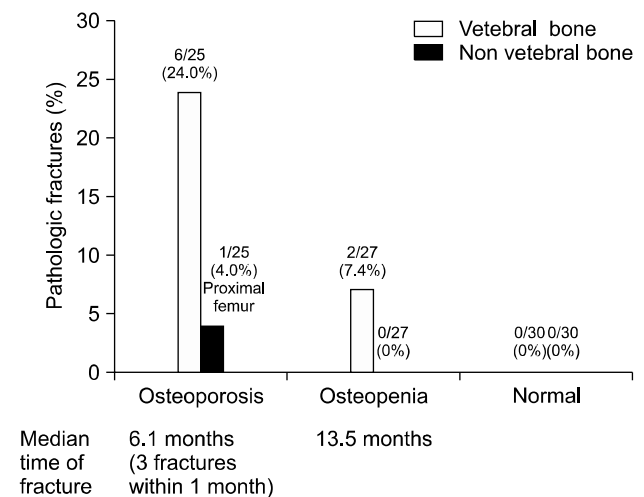
1) 간이식전 골다공증 및 골감소증의 유병률

82명의 간이식 환자 중 30명만이 이식 전 DXA 검사에서 정상 골밀도를 보였고 27명의 환자가 골감소증, 25명의 환자가 골다공증으로 진단되어 총 52명(63%)의 환자가 간이식 전부터 골대사에 이상이 있었다.

2) 간이식후 병적 골절 발생률

간이식 후 새로 발생한 병적 골절은 82명 중 8명에서 척추 골절, 1명에서 대퇴골 골절이 발생하여 총 9건 (11.0%)이 발생하였다. 병적 골절의 발생률은 이식 전 골밀도 수준에 따라 차이를 보였다. 간이식 전 골다공증을 가지고 있던 총 25명의 환자 중 7명의 환자(28.0%)에

서 병적 골절이 발생하였으며 이중 6명은 척추의 병적

**Fig. 1.** Newly developed pathologic fractures after liver transplantation.

골절이었고 이 중 3건은 이식 후 1개월 이내에 발생하였다. 이식 전 골감소증을 가지고 있던 27명의 환자 중 2명의 환자(7.4%)에서 병적 골절이 발생하였으나 이식 전 골밀도가 정상이었던 군에서는 병적 골절의 발생이 한례도 없었다(Fig. 1).

3) 간이식후 골밀도 변화량

간이식후 골밀도의 변화량은 약물치료 방침에 따라 골감소증과 관련한 치료를 받지 않은 경우(NO treatment), 경구용 칼슘 및 비타민 D 제제만 간이식후 1년간 복용한 경우(CAL treatment), 그리고 경구용 칼슘 및 비타민 D

제제와 비스포스포네이트 제제(alendronate)를 모두 1년간 복용한 경우(ALN treatment)으로 나누어 비교하였다.

골다공증군 및 골감소증군 내에서 모든 환자는 간이식 후 척추 골밀도의 증가를 보였다. 증가량은 두 군 모두에서 경구용 칼슘 및 비타민 D 제제와 비스포스포네이트 제제(alendronate)를 함께 사용한 경우 가장 컸으나 표본수가 작아 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 2).

이에 간이식 전 낮은 골밀도(골다공증 및 골감소증)를 보인 52명의 환자들을 하나의 군으로 합친 후 다시 세 치료군을 비교하였다. 간이식 전 낮은 골밀도(골다공증

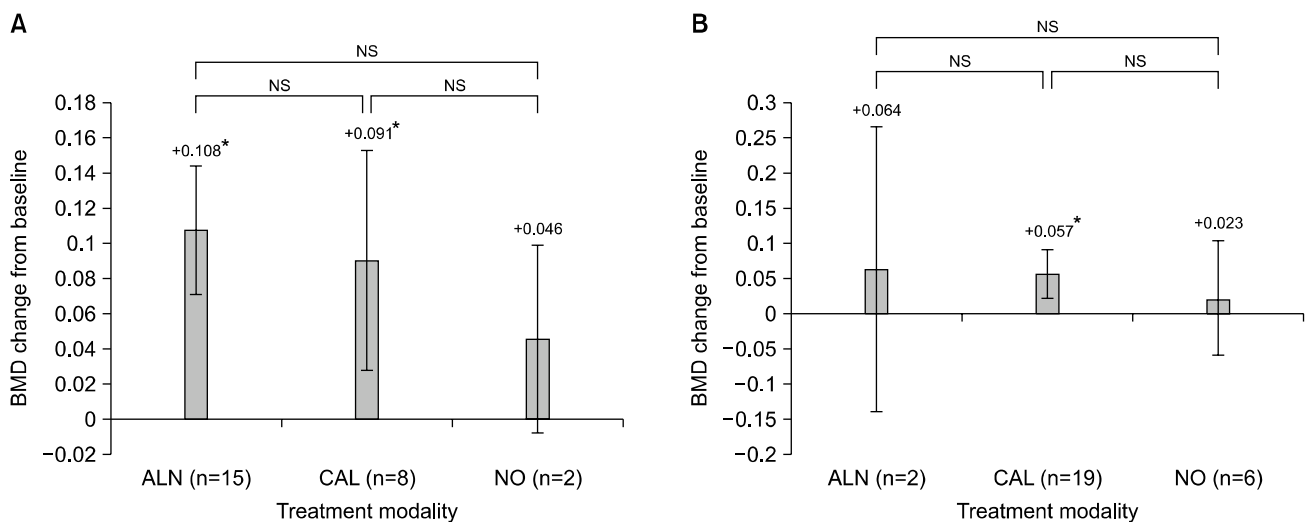


Fig. 2. Spinal BMD changes in osteoporotic patients (A) and osteopenic patients (B). There is no significant difference according to the treatment modalities in the osteoporotic or osteopenic patients alone. NS, not significant. *Statistically significant change between pre and post transplantation BMD.

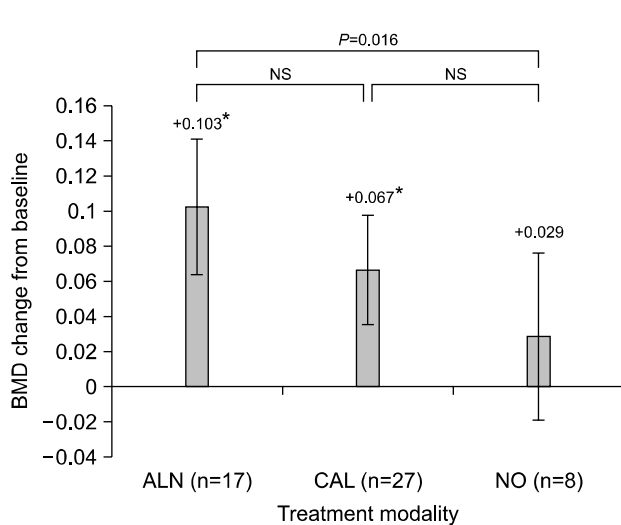
Table 4. Pre-transplant characteristics of three treatments in decreased BMD patients

		Total (n=52)	ALN treatment (n=17)	CAL treatment (n=27)	NO treatment (n=8)	P-value
Gender	Male	36 (69.2%)	8 (47.1%)	21 (77.8%)	7 (87.5%)	.059
	Female	16 (30.8%)	9 (52.9%)	6 (22.2%)	1 (12.5%)	
Age (years)		53.7±7.1	56.4±8.1	51.9±6.6	54.0±5.5	.064
Menopausal women		13/52 (25.5%)	7/17 (41.2%)	5/26 (19.2%)	1/8 (12.5%)	.069
Body mass index (kg/m ²)		23.3±3.5	22.0±3.8	23.7±2.8	25.0±4.3	.158
Etiology	Viral cirrhosis with/without HCC	38 (73.1%)	11 (64.7%)	20 (74.1%)	7 (87.5%)	.877
	Cholestatic diseases	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	
	Alcohol	10 (19.2%)	4 (23.5%)	5 (18.5%)	1 (12.5%)	
	Others	3 (5.8%)	2 (11.8%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	
CTP class	A	4 (7.7%)	1 (5.9%)	1 (3.7%)	2 (25.0%)	.785
	B	20 (38.5%)	8 (47.1%)	10 (37.0%)	2 (25.0%)	
	C	28 (53.8%)	8 (47.1%)	16 (59.3%)	4 (50.0%)	
Liver disease duration (years)		10.9±7.9	10.8±7.1	10.0±8.4	13.9±8.3	.390

Abbreviation: CTP, Child-Turcotte-Pugh.

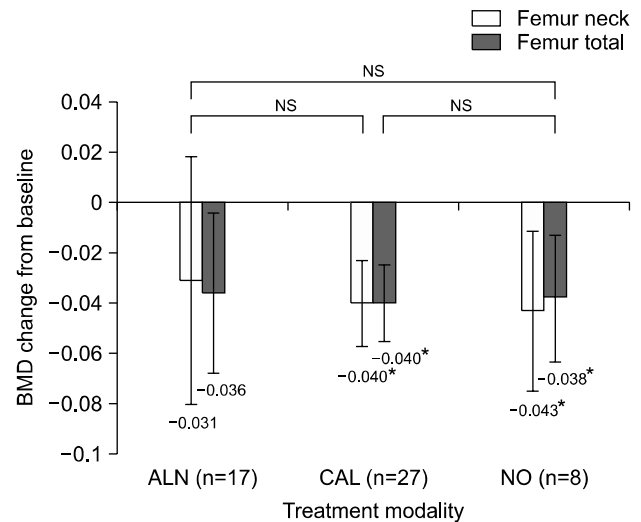
Table 5. Post-transplant characteristics of three treatments in decreased BMD patients

	Total (n=52)	ALN treatment (n=17)	CAL treatment (n=27)	NO treatment (n=8)	P-value
Steroid use > 1 year	10/52 (19.2%)	4/17 (23.5%)	5/27 (18.5%)	1/8 (12.5%)	.898
Alcohol	3/52 (5.8%)	1/17 (5.9%)	1/27 (3.7%)	1/8 (12.5%)	.730
Smoking	2/52 (3.8%)	0/17 (0.0%)	0/27 (0.0%)	2/8 (25.0%)	.021
Immunosuppressive drug					
Tacrolimus	49 (94.2%)	17 (100.0%)	26 (96.3%)	6 (75.0%)	.089
Cyclosporine	3 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	2 (25.0%)	
Follow up DXA time (months)	14.4±4.5	13.8±4.0	15.2±4.7	13.4±4.7	.476

**Fig. 3.** Spinal BMD change in decreased BMD patients. NS, not significant. *Statistically significant change between pre and post transplantation BMD.

및 골감소증)를 보인 환자군의 이식 전후 특성은 간이식 전 정상 골밀도를 보인 군과 다르지 않았다(Table 2, 3). 간이식 전 낮은 골밀도(골다공증 및 골감소증)를 보인 환자군 내에서 세 치료군은 나이와 성별, 폐경여부, 이식 전 체질량지수, 원인 질환, 유발기간 및 질환의 중증도에 차이가 없었으며 스테로이드 장기사용이나 이식 후 음주여부, 면역억제제의 종류에도 차이가 없었지만 NO treatment군에서 이식 후 흡연율이 유의하게 높았다(Table 4, 5).

간이식 후 ALN 치료군과 CAL 치료군에서 각각 척추 골밀도가 이식 전에 비해 0.103, 0.067만큼 유의하게 증가하였으며 약물치료를 하지 않은 군에서는 유의한 증가를 보이지 않았다. 세 치료군을 상호 비교하였을 때 경구용 칼슘 및 비타민 D 제제와 비스포스포네이트 제제(alendronate)를 병용한 치료군(ALN treatment)만 약물치료를 하지 않은 군에 비해 척추 골밀도 증가량이 유의하게 높았으며 경구용 칼슘 및 비타민 D 제제만 사용한 치

**Fig. 4.** Femoral BMD change in decreased BMD patients. NS, not significant. *Statistically significant change between pre and post transplantation BMD.

료군(CAL treatment)은 유의한 차이를 보이지 못했다(Fig. 3).

간이식 후 대퇴골 골밀도는 약물 치료를 하지 않은 군과 CAL 치료군에서 대퇴골 경부 및 대퇴골 전체 골밀도가 각각 0.043과 0.038, 0.040과 0.040씩 유의하게 감소하였으며 ALN 치료군에서도 각각 0.031, 0.036씩 감소하였으나 대퇴골 전체 골밀도만이 유의하게 감소하였다. 세 치료군 간에 대퇴골 골밀도 감소량의 유의한 차이는 없었다(Fig. 4).

간이식 전후의 척추골 골밀도 변화량에 영향을 끼친 간이식 전후인자에 대한 단변량 분석에서 비스포스포네이트 제제(alendronate)의 사용 및 이식 전 골다공증의 존재가 유의한 인자였다. 그러나 골다공증 약물치료의 보험기준에 따라 이식 전부터 골다공증의 존재는 alendronate를 사용하게 만드는 주요 인자로 작용하였기 때문에 두 변수를 개별적인 것으로 볼 수 없었고 다변량분석에서 이식 전 골다공증 인자를 제외하였고 이 연구의 자

Table 6. Associated factors of spinal BMD improvement

Risk factors of post-transplant osteoporosis	Univariate <i>P</i> -value	<i>P</i> -value	Multivariate B	95% C.I.
Alendronate use (yes)	0.009	0.023	8.404	1.196 ~ 15.613
Age < 65 years	0.097	0.097	13.713	-2.576 ~ 30.003
Low body weight, BMI < 18.5 (no)	0.656	0.297	7.159	-6.506 ~ 20.824
Menopause (yes)	0.276	0.328	1.934	-2.010 ~ 5.878
Prolonged steroid use over 1 year (yes)	0.740	0.768	-1.197	-9.335 ~ 6.940
Persistent alcohol use (yes)	0.739	0.277	7.949	-6.599 ~ 22.498
Persistent smoking (no)	0.235	0.247	-10.214	-27.762 ~ 7.334
Pre-LT osteoporosis (yes)	0.003	Exclusion (can be covariable with alendronate use)		

Abbreviation: LT, liver transplantation.

료에서는 유의한 인자가 아닌 것으로 보이지만 이전의 여러 연구에서 이식과 관련된 골다공증의 위험인자로 언급되고 있는 인자들을 포함하였다. Alendronate 사용은 다변량 분석에서 이식 후 척추 골밀도의 증가에 유의한 영향을 주는 유일한 인자였다(Table 6).

고 찰

이식과 관련하여 생기는 골다공증에 대하여 관심이 집중되기 시작한 것은 불과 십여년 전으로서 간이식과 심장이식 후에 골절 발생률이 높아 적절한 치료의 필요함이 보고된 바 있으며(5-8), 칼슘이나 비타민 D 복용, 운동 등은 부분적인 효과뿐이었다. 최근 수년간의 연구에서 칼슘과 비타민 D의 복용만으로는 간이식 후에 발생하는 골감소증을 예방할 수 없음이 밝혀졌으며(9-11), 여러 연구들을 통하여 현재로서 이식 후 발생하는 골감소증의 치료에 있어서 가장 효과적인 치료 약제로 생각되고 있는 것은 비스포스포네이트 제제이다.

비스포스포네이트 제제는 골모세포 및 파골세포의 세포자멸사(apoptosis)를 방해하여 골회전(bone turnover)을 감소시킴으로서 골흡수억제제로서 폐경 후 여성에서의 골다공증 및 스테로이드 유발성 골다공증에 있어서는 그 효과가 입증되어 있다(12,13). 초기의 연구들에서는 비스포스포네이트 제제의 이식 후 골감소증에 대한 효과가 일치하지 않아 일부에서는 골밀도 감소 예방에 효과가 있음을 주장하는 한편 일부에서는 그러한 효과가 없다는 결론을 내리기도 하였다. 그러나 최근에는 대부분의 연구들에서 간이식 후 비스포스포네이트 사용이 적어도 척추골의 골밀도 감소에 대해서는 예방효과가 있음을 보여주고 있고(14-16), 일부 연구에서는 대퇴골 골밀도 감소에 대한 예방효과도 주장하고 있으나(16,17), 이는 척추골에 대한 효과에 비해 많은 동의를 얻고 있지는 못

하다.

이러한 배경에서 본 연구는 간이식 후 골감소증에 대한 치료 약제로 그 효과를 비교하였으며 경구용 칼슘 및 비타민 D 제제만을 복용한 군에서는 아무 약제도 투여하지 않은 군과 차이를 보이지 않았으며, 경구용 칼슘 및 비타민 D 제제 복용과 더불어 alendronate를 복용한 군에서는 척추골 골밀도가 아무 약제도 투여하지 않은 군에 비하여 유의하게 증가하는 한편 대퇴골 골밀도에 대해서는 그러한 효과가 나타나지 않았다. 이러한 결과는 간이식 후 골감소증에 대해 비스포스포네이트를 사용한 연구들에서 보이는 결과와 일치하는 것이다.

DXA로 대표되는 여러 가지 방법으로 측정된 골밀도가 개개인의 실제 골절 발생률을 직접적으로 반영하는 것은 아니며 특히 정상 골밀도를 가지는 군에서 골밀도와 골절률은 별로 연관성이 없는 것으로 알려져 있다(18,19). 실제로 면역억제제의 발전으로 스테로이드의 사용이 감소하면서 이전 보고에 비하여 최근 보고되는 간이식 후 골밀도 감소의 정도는 감소한 경향이 있지만 2010년 Kaemmerer 등(17)의 보고에서도 ibadronate를 투여하지 않은 대조군에서는 25.8%의 높은 병적 골절 발생률을 보이고 있어 골밀도 혹은 골밀도 감소정도가 골절 발생률과 단순 비례관계는 아닌 것으로 생각한다(9,15,20). 그러나 일정 수준 이하의 골밀도에서 병적 골절률이 증가하는 것만은 분명한 사실이고(21), WHO 진단기준에 따른 DXA를 이용한 골밀도 측정은 골다공증의 진단 및 병적 골절 발생의 예측에 있어 현재로서는 가장 믿을만한 정량적 검사이다. 특히 이식 후 골다공증 환자에서 병적 골절이 주로 발생하는 부위가 척추골임을 고려한다면(17,22-24), 척추골의 골밀도를 주 진단기준으로 하는 WHO 진단기준이 실제 이러한 환자군에서의 골절 발생률을 상당히 반영하고 있을 것이다.

골대사의 측면에서 담도 폐쇄나 간염 등의 간이식의

원인이 되는 만성 간질환 자체가 골밀도를 떨어뜨리는 악영향을 끼치는 것으로 알려져 있으며 병발된 비타민D 대사장애, 영양결핍, 생식샘저하증 등을 이유로 상당수의 간이식 대기 환자들에서 이식 전부터 골감소증이나 골다공증이 관찰된다(9,15). 본 연구에서는 이식 전 시행한 골밀도 검사에서 30.5% (25/82명)는 골다공증, 34.1% (28/82명)는 골감소증을 가지고 있어서 총 이식 대상자의 2/3에 가까운 많은 수의 환자들이 이식 전부터 골다공증에 문제가 있었다. 이는 후향적인 연구이므로 선택오차(selection bias)를 고려해야 하지만, 2005년 Millionig 등(9)도 간이식 전 23.5%가 골다공증, 48.5%가 골감소증으로 보고하였음을 감안하면 상당수의 간이식 대상자들이 골다공증에 문제가 있다고 생각한다(3). 특히 본 연구 결과에서 이식 전 골다공증 환자에서는 28% (7/25명), 이식 전 골감소증 환자에서는 7.1% (2/27명)에서 이식 후 병적 골절이 발생하여 이들 환자군이 많은 비율을 차지할 뿐만 아니라 높은 병적골절 발생위험도를 가지는 군임을 알 수 있는데, 이는 한국골대사학회에서 2008년 추정된 골다공증 환자에서의 연간 병적골절 발생률인 10.8% (25)보다 훨씬 높은 수치로서 간이식 환자에서 특히 간이식 전부터 골다공증을 가지고 있는 경우 이식 후에 매우 높은 골절 위험도에 노출됨을 알 수 있다.

이러한 골절 발생률이 모든 치료군을 통틀어 계산한 것임을 감안한다면 이식 후 골감소증에 대한 치료를 전혀 고려하지 않을 경우 병적 골절의 발생률은 더욱 높을 가능성이 있다. 본 연구에서는 이식 전부터 골감소증이나 골다공증이 있는 간이식 환자군에 한하여 경구용 칼슘 및 비타민 D 제제, 비스포스포네이트 제제(alendronate)의 병용 투여가 효과가 있음을 보였지만 앞서 언급한 것처럼 간이식 대상자들의 상당수가 골감소증이나 골다공증을 가지고 있으며 이들이 이식 후 높은 병적 골절 발생률을 보이는 위험군임을 감안한다면 이러한 결과는 더욱 의미있는 것이라고 생각한다.

간이식 후 골다공증에서 비스포스포네이트가 실제 병적 골절 발생률을 감소시키는지에 대해서는 아직까지 논란이 있다. 저역가 및 저용량의 비스포스포네이트를 사용한 연구에서는 골절 발생률을 감소시키지 못한다고 보고된 경향이 있으나(14-16), 고역가 및 고용량의 비스포스포네이트를 사용한 비교적 최근의 연구들에서는 골절 발생률을 감소시킨다고 보고하였다(26,27). 아직까지 간이식 후 골다공증에서 적절한 비스포스포네이트의 종류나 투여경로, 용량, 투여기간 등에 대해서는 명확히 증명된 바 없으나 본 연구에서처럼 고용량, 고역가의 비스포스포네이트를 이식 후 1~2년간 사용한 연구에서도 비스

스포스포네이트 투약과 관련한 부작용은 근육통이나 열감 등의 가벼운 것만이 소수에서 보고되고 있어(4), alendronate 등의 고역가 비스포스포네이트를 고용량으로 투여한다면 긍정적인 결과를 기대할 수 있을 것으로 생각한다.

간이식 전후의 척추골 골밀도 변화량에 영향을 끼친 간이식 전후인자에 대한 단변량 분석에서 비스포스포네이트 제제(alendronate)의 사용 및 이식 전 골다공증의 존재가 유의한 인자였으나 앞서 골다공증 약물치료의 보험기준에서 언급한 바와 같이 이식 전부터 골다공증의 존재가 alendronate를 사용하게 만드는 주요 인자로 작용하였기 때문에 두 변수를 개별적인 것으로 볼 수 없었다. 이에 다변량분석에서 이식 전 골다공증 인자를 제외하였고 이 연구의 자료에서는 유의한 인자가 아닌 것으로 보이지만 일반적으로 여러 연구에서 이식과 관련된 골다공증의 위험인자로 언급되고 있는 인자들을 포함하였다(9,28). 다변량분석에서 alendronate 사용 여부에 65세 이상 고령, 저체중(BMI 18.5미만), 폐경, 이식 후 장기간의 스테로이드 사용(1년이상), 이식 후 지속적인 음주 및 흡연을 포함하였으며 이들은 모두 이식 후 골다공증의 위험도를 증가시키므로 간이식 전후 척추골 골밀도 증가량을 종속변수로 하였을 때 음의 상관관계를 가질 것으로 기대하였으나 본 연구의 자료내에서는 다변량분석 상 모두 유의한 인자로 작용하지 않았으며 alendronate 사용만이 유일하게 유의한 인자였다.

결론

간이식의 성적이 좋아지면서 간이식 환자들의 장기 생존율은 증가하였으나 이에 따라 장기적 합병증으로 대두되는 이식 후 골감소증의 치료에 대해서는 아직 인식이 부족한 상태이다.

본 연구에서 이러한 간이식 후 골감소증 치료 방법을 비교하였으며 이식 전부터 골다공증 및 골감소증이 있었던 환자군의 경우 경구용 칼슘 및 비타민 D 제제, alendronate의 병용 투여로 척추골 골밀도를 유의하게 증가시킬 수 있었다.

제한된 결과이지만 간이식 대상자의 상당수가 골다공증이나 골감소증을 가지고 있을 것으로 추정될 뿐만 아니라 이들은 또한 간이식 후에 높은 병적골절 발생위험에 노출되어 있어 특히 이식 전 골다공증이 있었던 환자의 경우 치료에도 불구하고 병적 골절률의 발생이 28%나 되는 점을 고려한다면 이식과 관련한 골다공증 치료 및 병적 골절의 조기 진단에 대한 관심이 필요할 것으로 생

각한다.

REFERENCES

- 1) Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271-8.
- 2) Karges W, Trautwein C. Liver transplantation and osteoporosis: securing "bone-fied" success. *Liver Transpl* 2006;12:1322-3.
- 3) Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1483-90.
- 4) Kasturi KS, Chennareddygar S, Mummadi RR. Effect of bisphosphonates on bone mineral density in liver transplant patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int* 2010;23:200-7.
- 5) Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:342-7.
- 6) Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998;104:459-69.
- 7) Sambrook P. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Aust Fam Physician* 1994;23:1965-6.
- 8) Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh AM, Macdonald P, Spratt P, Freund J, et al. Bone loss after heart transplantation: a prospective study. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:116-20.
- 9) Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, Pfeiffer KP, Finkenstedt G, Muehlechner P, et al. Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. *Liver Transpl* 2005;11:960-6.
- 10) Shane E, Rodino MA, McMahon DJ, Addesso V, Staron RB, Seibel MJ, et al. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:1089-96.
- 11) Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz D. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005;79:108-15.
- 12) Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62-70.
- 13) Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med* 2010;363:2027-35.
- 14) Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;144:239-48.
- 15) Bodingbauer M, Wekerle T, Pakrah B, Roschger P, Peck-Radosavljevic M, Silberhumer G, et al. Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1763-9.
- 16) Atamaz F, Hepguler S, Karasu Z, Kilic M, Tokat Y. The prevention of bone fractures after liver transplantation: experience with alendronate treatment. *Transplant Proc* 2006;38:1448-52.
- 17) Kaemmerer D, Lehmann G, Wolf G, Settmacher U, Hommann M. Treatment of osteoporosis after liver transplantation with ibandronate. *Transpl Int* 2010;23:753-9.
- 18) Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20:2097-104.
- 19) Hardinger KL, Ho B, Schnitzler MA, Desai N, Lowell J, Shenoy S, et al. Serial measurements of bone density at the lumbar spine do not predict fracture risk after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:857-62.
- 20) Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006;12:1390-402.
- 21) Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:164-71.
- 22) Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK, et al. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:113-9.
- 23) Melton LJ 3rd, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chesnut CH 3rd, Einhorn TA, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23.
- 24) Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:931-5.
- 25) Kang MI, Ko JM, et al. Physician's guide for diagnosis and treatment of osteoporosis. Seoul, Korea: The Korean Society of Bone Metabolism; 2008.
- 26) Monegal A, Guanabens N, Suarez MJ, Suarez F, Clemente G, Garcia-Gonzalez M, et al. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Transpl Int* 2009;22:198-206.
- 27) Ninkovic M, Love S, Tom BD, Bearcroft PW, Alexander GJ, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 2002;37:93-100.
- 28) Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001;69:321-6.